FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1937 N° 2

Thèse présentée pour le Doctorat en médecine

par

HOCH Suzanne

née à Haguenau le 7 Octobre 1911

Quelques précisions expérimentales concernant l'action de la vitamine C sur l'Hématopoïese

Président: M. ROHMER, Professeur

IMPRIMERIE DE LA BOURSE
14, Rue des Orphelins - STRASBOURG
1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1937 N° 2

Thèse présentée pour le Doctorat en médecine

par

HOCH Suzanne

née à Haguenau le 7 Octobre 1911

Quelques précisions expérimentales concernant l'action de la vitamine C sur l'Hématopoïese

Président: M. ROHMER, Professeur

IMPRIMERIE DE LA BOURSE

14, Rue des Orphelins - STRASBOURG

1937

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen ..... MM. FORSTER ✲ ✪ I.
Assesseur ..... WEILL ✲ ✪ I.

Professeurs

Embryologie	MM. ANCEL ✲ ✪ I.
Anatomie	FORSTER ✲ ✪ I.
Histologie	BOUIN O. ✲ ✪ I.
Physiologie	SCHAEFFER ✪ I.
Physique biologique	VLES ✲ ✪ I.
Chimie biologique	NICLOUX O. ✲ ✪ I.
Anatomie pathologique	MASSON ✲ ✪ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale	SCHWARTZ ✪ I.
Hygiène, Bactériologie	N.....
Médecine légale	CHAVIGNY C. ✲ ✪ I.
Clinique médicale	MERKLEN ✲ ✪ I. AMBARD ✲ ✪ I.
Clinique chirurgicale	LERICHE O. ✲ ✪ A. STOLZ ✲ ✪ I.
Clinique ophtalmologique	WEILL ✲ ✪ I.
Clinique dermatologique	PAUTRIER O. ✲ ✪ I.
Clinique psychiatrique	PFERSDORFF ✲ ✪ I.
Clinique neurologique	BARRE ✲ ✪ I.
Clinique gynécologique et accouchements	REEB ✪ I.
Clinique infantile	ROHMER ✲ ✪ I.
Clinique oto-rhino-laryngologique	CANUYT ✲ ✪ I.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	N.....

Professeurs sans chaire:

MM. ARON Max ✪ I. MM. GERY ✪ I.
BELLOCQ ✪ I.

Chargés de cours et Agrégés:

MM. BENOIT ✪ I.
FONTAINE
GELMA ✪ I.
GUNSETT ✲ ✪ I.
HANNS ✲ ✪ I.
HUMBERT ✲ ✪ A.
KAYSER
KELLER ✪ I.
KREISS ✪ A.
LE GUYON
REISS
SIMONIN ✲ ✪ A.
THIVOLLE ✪ A.
VAUCHER ✲ ✪ I.
WAITZ
WEISS A. ✪ A.
WOLF ✪ A.

Agrégé libre: M. SIMON ✲ ✪ A.

Directeur de la Clinique dentaire: M. ROMEY O. ✲ ✪ A.

Chargés d'un cours complémentaire:
MM. MEYER M. ✪ A. ROEDERER ✪ A.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Serment d'Hippocrate.

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

A MON FIANCÉ.

A la mémoire de mon grand-père,
le Docteur Louis-Antoine MOSSER.

A la mémoire de mon père,
le Docteur Marie-Albert HOCH.

A la mémoire de mon oncle,
le Docteur Henri LAURENT.

A ma mère
en témoignage de reconnaissance et d'affection filiale.

A mes sœurs.

A mon beau-frère,
le Docteur Georges KESSLER,
Chirurgien de l'Hôpital Civil de Haguenau,
qui a été mon premier maître en médecine.

A mon Maître et Président de Thèse
Monsieur le Professeur ROHMER,
Professeur de Clinique Infantile
à la Faculté de Médecine de Strasbourg,
Chevalier de la Légion d'honneur,

qui nous a inspiré le sujet de notre travail.

Nous avons gardé de notre séjour dans sa clinique le plus agréable souvenir.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A mes Maîtres

Monsieur le Professeur MERKLEN,
Professeur de Clinique Médicale,
Chevalier de la Légion d'honneur,

Monsieur le Professeur AMBARD,
Professeur de Clinique Médicale,
Chevalier de la Légion d'honneur,

qui nous ont accueillie avec bienveillance dans leur service et à qui nous devons notre formation médicale.

Qu'ils nous permettent de leur exprimer notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur N. BEZSSONOFF,

Docteur ès sciences,

Chef de laboratoire

à la Clinique infantile de la Faculté de Médecine,

qui nous a aidée à mener à bien ce travail par ses précieux conseils.

Qu'il nous permette de lui adresser tous nos remerciements pour la bienveillance qu'il nous a témoignée.

INTRODUCTION

Historique

Dès le début du XVIII[e] siècle, John *Colbach*, *Lind* et, dans la suite, de nombreux auteurs dans les descriptions qu'ils ont données du scorbut, l'ont considéré comme une maladie alimentaire. Ce fut *Barlow* le premier qui, en 1883, donne une description clinique complète du scorbut infantile, et dans sa première étude, l'auteur insiste sur l'existence d'une anémie : « A mesure que chaque partie est affectée à son tour, écrit-il, l'anémie générale devient plus profonde, le sang présente simultanément une diminution des globules rouges et de l'hémoglobine ».

Grâce aux travaux qui furent effectués dans divers pays pendant les vingt dernières années, l'étiologie de la maladie de Barlow est aujourd'hui bien connue. Cependant la pathogénie de l'anémie scorbutique est encore très discutée.

L'image sanguine au cours du scorbut, soit clinique, soit expérimental, a été suivie par de nombreux auteurs, mais les résultats de ces études sont très contradictoires.

Ausset paraît avoir publié en 1898 la première observation d'une anémie scorbutique. *Jemma* en 1902 trouve: G.R. 2.400.000, Hb. 45 %; *Morgan Rotch* en 1903: G.R. 2.400.000, Hb. 50 %. Plus tard et jusqu'en 1933, *Mamerto Acuna, Merklen* et *Tixier* (1908), *Grawitz, Vogt, Jeanin, Gottschalk, Benoît, Weill* et *Dufourt* (1921), comme *Leitner, Varbonara, Lesné* et *Langle* (1927), *Hess* (1922), *Sayed Sherif* et *Baum* (1927), *Poinot* (1927), *Vaughan* (1933) publient des résultats analogues. *Glasser,* par l'observation de deux cas sévères de maladie de Barlow, arrive à la conclusion que, dans les cas graves, il y a des modifications nettes de l'image histologique du sang. *H. Aron* (1922) souligne (après *Czerny-Keller*) l'anémie de la maladie de Barlow et pense qu'elle est d'origine alimentaire, sans préciser davantage son étiologie. *Kleinschmidt* a vu de même des anémies dans tous les cas de Barlow prolongés.

On trouve cependant dans la littérature un certain nombre d'observations de scorbut sans anémie. De *Bruin, Netter* et *Salomon, Lenoble* et *S. Weiss* publient des chiffres sensiblement normaux. *Brandt* (1921), dans des scorbuts infantiles, signale une polyglobulie avec hyperchromie. *Wassermann* rapporte les mêmes résultats chez les scorbutiques adultes. *Sallé* et *Rosenberg,* dans des recherches faites sur des soldats et des prisonniers, concluent que l'anémie ne fait pas partie des signes obligatoires du scorbut.

Naegeli n'a pas trouvé d'image histologique spéciale. *Baar* n'a constaté l'anémie que dans un

tiers des cas environ. *Rohmer* et *Bindschedler* n'ont vu l'anémie que dans la moitié de leurs cas de maladie de Barlow.

En ce qui concerne le scorbut expérimental, les résultats publiés par différents auteurs sont également contradictoires.

L'abaissement du taux des globules rouges et de l'hémoglobine serait constant chez le cobaye scorbutique pour *Mouriquand, Bertoye* et Mlle *Weill,* Mme *Randouin, Maldague, Aron, Hirsch-Kauffmann, Mettier, Minot* et *Towsend.* Une anémie chez les cobayes scorbutiques est également décrite par Glanzmann.

D'autres auteurs, *Lesné, Vaglianos* et *Christou, Jonas, Sayed Sherif* et *Baum, Hryniewicz* et *Lawroprowicz, Stinner, Varbonara* n'ont pas vu de changement appréciable du tableau sanguin au cours du scorbut expérimental. *Brinckmann* signale même une polyglobulie avec hyperchromie et la rapporte à une irritation cellulaire. *Robscheit-Robbins* et *Whipple*, en 1930, déclarent que l'action des vitamines sur la formation de l'hémoglobine paraît fort improbable.

Plus récemment, en 1932, les auteurs américains *Mettier* et *Chew* ont constaté la présence d'une anémie chez leurs cobayes scorbutiques, de même que *Meyer* et *Cormick* (1928), *Presnell* (1934), *Ohata* (1932), *Diblicek* et *Kucera* (1933).

Parsons et *Smallwood* en 1935 concluent que l'anémie est un symptôme caractéristique, mais *non constant* du scorbut.

Encore en 1936, *Armentano* et ses collaborateurs prétendent que l'acide ascorbique, que les conditions soient normales ou pathologiques, ne change rien au taux des globules rouges et des plaquettes chez l'homme.

L'existence de l'anémie comme symptôme constant du scorbut, aussi bien expérimental que clinique, a donc été fortement discutée jusqu'aux derniers temps. Et même parmi les auteurs qui en acceptent l'idée, il y en a qui se trouvent en contradiction sur l'aspect du phénomène: *Maldague* constate un taux d'hémoglobine abaissé, alors que les globules rouges restent normaux ou diminuent un peu, tandis que pour *Lesné, Vaglianos* et *Christou,* l'hémoglobine ne subit pas de variations nettes.

De l'ensemble de ces données, on pourrait conclure que l'anémie ne serait pas un symptôme obligatoire et constant du scorbut. Citons à ce propos l'hypothèse de *Rohmer* et *Bindschedler,* qui pensent que l'apparition de l'anémie dans le scorbut est liée à certaines conditions surajoutées qui ne font pas partie de la maladie scorbutique pure.

Quant à sa pathogénie, les mécanismes les plus divers ont été invoqués.

Il fallait établir d'abord s'il s'agissait d'une anémie vraie et non d'une augmentation absolue de la quantité de sérum, sans augmentation des globules rouges, c'est-à-dire l'hydrémie, la pléthore séreuse.

Déjà *Arneth* en 1919 cite la possibilité d'une hydrémie concomitante (« Verwässerung des Blu-

tes »). *Brandt* nie a priori une concentration concomitante du sang sans s'appuyer sur des données expérimentales.

Un élève de *Holst, Brinckmann* essaye d'établir un rapport entre l'hyperglobulie constatée pendant le scorbut expérimental et une concentration du sang. Mais de son propre aveu, ses résultats trop peu nombreux et sa technique imparfaite l'ont empêché d'aboutir à des résultats concluants.

Salle et *Rosenberg* en 1921 ne peuvent que constater l'effet spécifique d'une alimentation « antiscorbutique » sur l'état sanguin et se demandent si, dans des cas isolés de scorbut avec anémie spécialement grave, celle-ci ne serait qu'une apparence due à la concomitance d'une hydrémie. Le taux normal de l'hémoglobine ne s'opposerait pas à cette conception, mais l'acceptation d'une hydrémie serait en contradiction avec les chiffres très élevés du taux de l'hémoglobine, trouvé par d'autres auteurs.

Mlle *Weill,* dans sa thèse sur les anémies alimentaires, se contente de constater « que les appréciations sur l'état sanguin, pour être rigoureusement exactes, devraient être rapportées à la masse du sang », mais recule devant les dificultés de la détermination précise des variations de volume sanguin.

Ohata (1932) constate une très légère augmentation de la teneur en eau chez les cobayes scorbutiques.

Randouin et *Michaux* (1929) ont prélevé le sang par ponction cardiaque à partir du 11e jour seulement du régime scorbutigène. Les auteurs trouvent que la teneur en eau du sang demeure normale pendant trois semaines environ, pour augmenter ensuite jusqu'à la mort des animaux.

Tislowitz (1936) a fait l'expérience inverse en déterminant l'hydrémie après administration de vitamine C. Mais, comme il a opéré sur des chiens, animaux faisant la synthèse de l'acide ascorbique, ses résultats sont difficiles à interpréter.

Certains auteurs qui admettent l'existence d'une anémie scorbutique, tels que *Barlow, Nobécourt* et d'autres, l'attribuent tout simplement à des pertes sanguines consécutives aux hémorragies. Mais on a vu cliniquement et expérimentalement que cette anémie scorbutique n'est pas du tout en rapport avec l'intensité des hémorragies et qu'il n'y a aucune relation constante entre ces deux facteurs. Enfin, on a décrit des anémies apparaissant avant tout signe de scorbut, ce sont les anémies préscorbutiques qu'il semble impossible d'expliquer par cette pathogénie. A cette anémie de précarence ont été consacrés de nombreux travaux, notamment *Weill* et *Mouriquand, Weill* et *Dufourt, Bertoye,* Mlle *Weill, Maldague, Poinot, Lesné* et *Langle, Rohmer* et *Bindschedler.*

Un rapport causal entre l'anémie scorbutique et une maladie de la moelle osseuse caractéristique du scorbut, comme l'admettent *Senator, Nobécourt; Tixier* et *Maillet, Mettier* et *Chew, Mettier, Minot*

et *Towsend*, est rejeté par *Baar* (1927) qui s'appuie sur l'opinion de *Fraenkel* et par *Salle* et *Rosenberg* qui font valoir les examens histologiques négatifs d'*Aschoff* et *Koch*.

L'hypothèse la plus en faveur et la plus généralement admise par de nombreux auteurs est que l'anémie scorbutique est due à l'avitaminose elle-même. Signalons néanmoins *Baar* qui cite les expériences de *Nassau* et *Poporschelsky;* celles-ci s'opposeraient absolument à un rapport *direct* entre la carence en vitamine C et l'anémie; les auteurs ont pu développer chez leurs cobayes un scorbut chronique sans anémie.

Weill, Mouriquand et *Bertoye* considèrent l'anémie comme un phénomène dérivant de la carence: « L'action du jus frais est tellement rapide et d'une telle activité qu'il semble bien que ce jus frais ait un pouvoir excitant sur les organes hématopoïétiques. »

D'après *Hojer,* l'hypoglobulie ne serait qu'une manifestation tangible de l'atrophie des cellules nobles.

Poinot exprime la même idée dans sa thèse en 1927; il dit que la carence amène directement l'hypofonctionnement et la souffrance des organes hématopoïétiques. Il ne pense pas cependant que la carence en vitamine C soit le facteur unique de l'anémie; néanmoins une large part doit lui être accordée. La vitamine C est indispensable au bon fonctionnement de la moelle osseuse; si l'organisme en est privé, les organes hématopoïétiques devien-

nent le siège de lésions fibreuses et atrophiques qui peuvent devenir irrémédiables.

Mettier et *Chew*, dans un travail très intéressant auquel nous reviendrons plus tard, admettent que l'anémie du scorbut, expérimental chez le cobaye dépend *directement* de la déficience en vitamine C et consiste en un retard de maturation des globules rouges.

Parsons et *Smallwood* (1936) arrivent à des conclusions identiques: la vitamine C est nécessaire à tous les degrés de maturation des cellules rouges, depuis la cellule réticolo-endothéliale jusqu'à l'érythrocyte.

Seyderhelm et *Grebe* (1935) ont voulu préciser le rôle de l'acide ascorbique dans l'hématopoïèse par l'obtention d'une poussée réticulocytaire après administration parentérale ou per os de vitamine C.

Ainsi qu'on le voit, tous ces derniers auteurs cherchent à interpréter l'action hématopoïque de la vitamine C par son influence sur la production des réticulocytes.

On sait combien est encore discutée la signification physiologique réelle des cellules réticulées.

D'après *Istomanova*, toute cellule de la lignée rouge serait réticulée dans la moelle osseuse. Une apparition en plus grand nombre de ces cellules réticulées serait donc un signe de suractivité de la moelle osseuse.

Différentes excitations peuvent provoquer une poussée réticulocytaire (*Doktor*):

1° Physiologiquement, il y a une réticulocytose chez l'embryon, dans la grossesse et dans les anémies par hémorragies.

2° Certains excitants physiques produisent une poussée réticulocytaire: la raréfaction de l'air, les rayons X, la lampe de Quartz, la sudation exagérée (*Fr. Fischer*);

3° de même, des excitants hormonaux: thyroxine, adrénaline, foie;

4° des excitants toxiques, empoisonnements au Pb et Hg, certaines maladies infectieuses (malaria);

5° enfin des excitants locaux: après transfusion, dans certaines métastases tumorales.

D'après *Heilmeyer*, la production des réticulocytes aurait un centre nerveux situé dans la région subtalamique. Le foie serait le meilleur excitant de la réticulocytose. Le barrage de la réticulocytose empêchant leur émission de la moelle osseuse, serait dû parfois à une nourriture trop riche en graisse ou à la présence de graves et longues infections. *Minot* et *Murphy* ont noté qu'après administration de foie dans les anémies pernicieuses, il se produisait une augmentation de 30 à 40 % de réticulocytes dans les jours suivant l'injection.

La valeur clinique des réticulocytes est encore bien discutée. Dans un travail récent (1936), *Walter Heuberger* fait un exposé détaillé de la question.

La plupart des auteurs, *Naegeli* entre autres, voient dans une poussée réticulocytaire le plus sûr et le plus précoce des signes d'activité médullaire.

Une forte augmentation des réticulocytes serait donc d'un bon pronostic. Un plus petit nombre d'auteurs. *Tsonos* et *Michaelis* (Lili) ne trouvent pas de rapport entre le nombre de réticulocytes et les variations des globules rouges. La crise réticulocytaire ne serait pas l'expression d'une régénération plus poussée, mais le signe d'une labilité pathologique de la régulation. Il y aurait une durée de maturation constitutionnellement prolongée (dans le lymphatisme par exemple) qui expliquerait l'apparition de cellules jeunes dans le sang par suite de l'action d'un principe inhibiteur de la moelle. Ces dernières données sont intéressantes, mais non suffisamment fondées (*Heuberger*).

Les qualités morphologiques des réticulocytes ont été minutieusement décrites dans les travaux de *Seyfarth, Heilmeyer, Engel* et rapportés par Karl *Doktor* (1935), Walter *Heuberger* (1936) et *Seyderhelm* et *Grebe* (1935).

D'après eux, il existe cinq groupes de réticulocytes. Le premier groupe comprend les cellules à noyau, cellules embryonnaires, dans lesquelles la substance réticulo-filamenteuse est entassée. Ce sont les formes les plus jeunes.

Dans le deuxième groupe, on classe les cellules qui, à la place du noyau, présentent un peloton de points et de lignes.

Puis viennent les cellules avec fin réseau.

Dans le groupe IV sont comprises les cellules plus mûres, dans lesquelles la substance réticulée est partagée en plus fines granulations.

Enfin, les cellules près de la maturation avec quelques rares granulations qui disparaîtront par la maturation. Les réticulocytes ayant de grands amas de substance réticulocytaire sont moins mûrs que ceux qui en ont de petits et nécessitent une période plus longue pour atteindre la maturation (*Heath*).

Les réticulocytes seraient donc des cellules jeunes précédant les globules rouges; cependant certains auteurs, dont *Michaelis* (Lili), en font dans quelques cas des globules rouges dégénérés.

L'augmentation des formes jeunes parlerait en faveur d'une régénération des globules rouges par nouvelle formation et non seulement par l'émission des globules rouges des organes hématopoïétiques en plus grandes quantités.

L'essai de confirmation de cette hypothèse a suggéré des études sur les réticulocytes à beaucoup d'auteurs, et certains parmi eux, recherchant l'action de la vitamine C sur la formation des éléments figurés du sang, ont eu l'idée de provoquer une réticulocytose par adjonction au régime de quantités connues et importantes d'acide ascorbique.

Seyderhelm et *Grebe* provoquèrent chez l'homme normal une réticulocytose nette après administration de 50 mgr. de vitamine C par voie parentérale ou per os. Dans ce dernier cas, l'effet fut tout aussi net quoique moins immédiat.

Cette réticulocytose provoquée montrait une émission augmentée de réticulocytes adultes de la moelle osseuse. Les auteurs n'ont pas constaté de

déviation à gauche de la formule, c'est-à-dire pas de formes jeunes. Ce n'était donc pas la *production* de réticulocytes qui se trouvait augmentée, mais l'*émission* de la moelle de réticulocytes adultes, fait important que nous rappellerons plus tard. Des quantités égales de jus de citron, 30 à 60 cc., donc 15 à 30 mgr. d'acide ascorbique, ont eu le même résultat. Des doses inférieures à 10 mgr. d'acide ascorbique n'ont pas donné de réticulocytose.

Dans le but de déterminer l'effet d'un régime riche en vitamine C sur la formation sanguine ainsi que l'évolution des réticulocytes, *Mettier* et *Chew* (1932) ont mis six cobayes au régime scorbutigène non strict (lait bouilli). Après l'apparition de signes de scorbut chez ces animaux, on leur donna 3 cc. de jus d'orange par jour. Trois de ces animaux redevinrent normaux et les trois autres furent sacrifiés après l'apparition d'une poussée très nette de réticulocytes dans la circulation sanguine.

Il semble aux auteurs que l'incapacité de la moelle osseuse de maintenir le nombre normal de globules rouges dans la circulation périphérique entraîne une libération de cellules à un stade de maturation relativement plus jeune. Cette substitution n'est cependant que relative en regard du nombre total de cellules et n'est pas en rapport direct avec le degré d'anémie de l'animal scorbutigène. *Ceci semble suggérer que ce retard de maturation des globules rouges soit une conséquence du régime scorbutigène des cobayes.*

Les auteurs ont constaté que la réticulocytose débutait le troisième jour après le début du traitement (3 cc. de jus d'orange) et atteignait l'acmé de la courbe du cinquième au septième jour pour retomber ensuite aux chiffres normaux. Parallèlement à cette poussée réticulocytaire, il y eut une poussée de globules rouges, une augmentation du taux de l'hémoglobine et la disparition des signes de scorbut. La durée ainsi que le degré de la poussée réticulocytaire a varié avec chaque animal, de telle sorte que les auteurs ne purent étudier la relation entre la sévérité de l'anémie et la montée réticulocytaire. Ce fait aurait intéressé spécialement les auteurs, parce que *Minot* et ses collaborateurs ont montré que, chez les malades atteints d'anémie pernicieuse, la réponse réticulocytaire est inversement proportionnelle au degré d'anémie.

Les auteurs concluent que la libération rapide d'un grand nombre de réticulocytes dans la circulation périphérique aussitôt après l'administration de jus d'orange, apparaît significative et *semble indiquer qu'une substance nécessaire à la production des globules rouges a été fournie par l'apport de vitamine C.* Le bon effet de la substance administrée est encore prouvé par le retour à la normale des globules rouges adultes et de la concentration en Hb. L'avitaminose C produirait donc un *retard de la maturation* des globules rouges.

Les indications concernant le mécanisme de cette action de la vitamine C sont encore rares.

Rosenkranz et d'autres (*Cotti* et *Larizza, Dreyfuss, Böger* et *Schröder, Armentano*) signalent des

changements dans la teneur du sang en protéines, provoqués par l'avitaminose C, en particulier, une modification nette et rapide du rapport serine-globuline.

Hamburger et *Stransky* croient que la vitamine C a la même importance pour la rétention de fer dans le corps que la vitamine D sur le métabolisme du Ca et du P. C'est un point de vue défendu par *Maldague* (1929) qui compare la vitamine C au ciment nécessaire pour incorporer le fer dans la molécule d'hémoglobine.

Dans le même ordre d'idées, *Rohmer* et *Bindschedler* recherchent l'action de la vitamine C et du fer sur un certain nombre d'anémies et essaient de voir par les médications, soit isolées, soit associées, les transformations de l'image sanguine; les auteurs concluent en émettant l'hypothèse que la vitamine C, ou du moins un de ses composants, jouent un rôle dans l'utilisation du fer.

Enfin *Sacrez* qui, dans un travail récent, a constaté le besoin particulièrement élevé de vitamine C dans la réparation des anémies infantiles, insiste uniquement sur le rôle de la vitamine C en tant que catalyseur des oxydations-réductions dans le sang.

But des recherches

Sur la suggestion de Monsieur le Professeur *Rohmer*, nous avons entrepris d'élucider autant que possible la cause des contradictions que nous venons d'exposer. Dans ce but, nous nous sommes efforcée d'apporter quelques précisions au sujet de:

1° l'existence de l'anémie préscorbutique,

2° l'influence *directe* de la vitamine C sur l'hématopoïèse, et, pour ce faire, il nous a paru indispensable de rechercher le rôle de la vitamine C dès le début de l'avitaminose. Nous savons, en effet, que le taux de la vitamine C diminue très rapidement chez les cobayes dans les premiers jours de l'avitaminose (*Rohmer, Bezssonoff* et *Stoerr, Katz, Jacobsen*). *Si vraiment la vitamine C intervient directement* dans l'hématopoïèse, des variations sanguines devront pouvoir être observées du fait du brusque abaissement de son taux, cela d'autant plus que différentes propriétés du sang et de l'endothélium des capillaires, tels que: temps de coagulation, fragilité vasculaire, résistance globulaire, énergie de la cathalase, se modifient rapidement (Paul *Schultzer, Randouin* et *Michaux, Tislowitz, Göthlin, Adant, Töröku, Neufeld, Presnell, Cotti* et *Larizza, Armentano, Bentrath, Hamovi, U. Koranyi*).

De plus, par des injections massives d'acide ascorbique à des cobayes scorbutiques, nous avons étudié la moelle osseuse par sa réponse réticulocytaire, ainsi que les variations consécutives de l'image sanguine.

Nous reprenons donc l'idée première de *Rohmer* et *Bindschedler* dont le but était de préciser le mécanisme intime de l'action de la vitamine C sur l'hématopoïèse.

Nous pensons que les contradictions impressionnantes par leur nombre, que nous relevons dans les travaux relatés plus haut, dépendent en grande partie des conditions expérimentales dans lesquelles ces travaux ont été exécutés. Les régimes employés n'étaient pas suffisamment spécifiques. Les examens de sang n'ont pas été faits au début de l'évolution du scorbut, de sorte que les variations initiales auraient pu échapper. De plus, presque la totalité des auteurs n'ont pas utilisé la vitamine C pure, l'acide ascorbique gauche, mais des sucs de végétaux.

D'autres difficultés techniques se rapportant à ces épreuves paraissent souvent avoir été négligées. Il s'agit de l'exactitude de la mesure du volume du sang et des conditions dans lesquelles est déterminée sa teneur en eau.

METHODES EMPLOYEES

Régime

Les animaux employés étaient des cobayes mâles, adultes, pesant entre 400 et 600 gr.

Nous sommes frappée de l'importance que prend, dans la réalisation du scorbut expérimental, la spécificité du régime employé et nous sommes persuadée que les contradictions de nombreux auteurs résultent justement de ce que leur régime n'était pas strictement scorbutigène.

Les premiers auteurs qui reproduisent expérimentalement le scorbut furent *Holst* et *Frölich* (1907). Leur régime comprenait de l'avoine et de l'eau; il était non seulement dépourvu de vitamine C, mais aussi de vitamines liposolubles encore presque ignorées à cette époque.

En 1918, *Chick, Hume* et *Skelton* proposèrent un régime scorbutigène composé d'avoine, de son et de lait de vache chauffé à l'autoclave 1 heure à 120°. Ce lait devait apporter la dose nécessaire en vitamines liposolubles et ne devait pas renfermer de vitamine C ou en contenir très peu. Ce régime possède de grands inconvénients. Le taux de vitamines liposolubles n'y est pas constant. D'autre part, le pouvoir antiscorbutique du lait (*Bezssonoff*, 1928) n'est pas entièrement détruit à

l'autoclave 1 heure à 120°. De plus, la dose de vitamine C qu'il contient varie avec les saisons, d'où la diversité de son action sur les cobayes. Ce régime n'est donc pas spécifique.

Nous l'avons vu employé par de nombreux auteurs (*Sayed, Sherif* et *Baum, Jonas, Leichtentritt, Hryniewicz et Lawroprowicz, Mettier* et *Chew, Maldague, Lesné, Vaglianos* et *Christou*).

D'autres auteurs ont mis leurs animaux au régime orge et foin (*Mouriquand, Bertoye,* Mlle *Weill, Diblicek* et *Kucera, Presnell.* Or, l'absence du facteur antiscorbutique n'est pas constante dans le foin. Souvent celui-ci peut être absolument privé de vitamine C. Mais d'autre part, sa teneur en vitamine C dépend des végétaux qui entrent dans sa composition et aussi de son mode de séchage et conservation. Il suffit par exemple qu'un peu de luzerne y soit mêlée pour rendre le régime non spécifique. Le taux de l'acide ascorbique dans la luzerne séchée peut monter jusqu'à 0,8 p. 100 (*Levy* et *Fox*, et Mercks Jahresbericht 1935). Il est très probable que d'autres légumineuses, tel que le trèfle par exemple, peuvent hausser considérablement la teneur du foin en vitamine C.

Bezssonoff en 1927 a mis au point un régime scorbutigène strict: avoine, son, levure de bière, jaune d'œuf frais dont l'application permet un dosage précis et comparativement rapide de la vitamine C.

C'est ce régime que nous avons employé et dont voici la composition:

900 gr. d'avoine mélangés à la main avec
100 gr. de son,

40 gr. de levure fraîche,

75 gr. de jaune d'œuf frais émulsionné avec
125 gr. d'eau.

Ce mélange et l'eau sont donnés à volonté. De plus, les cobayes reçoivent de la paille dans leur litière.

Courbe de poids

Nos animaux ont été mis pendant un certain temps, trois semaines au moins, au régime scorbutigène additionné d'une quantité connue de vitamine C largement suffisante à assurer une bonne courbe de poids, c'est-à-dire 0 mgr. 5 par 100 gr. de cobaye (*Bezssonoff* 1928). La vitamine C en comprimés était dissoute dans l'eau et administrée per os aux cobayes à l'aide d'une seringue (1).

Nous avons vu, par ce procédé, les animaux se maintenir en excellent état et avons pu faire de nombreux examens de sang chez l'animal normal.

(1) La vitamine C nous a été aimablement fournie par la Maison Hoffmann La Roche.

Technique hématologique

Nous avons utilisé l'hématimètre de Sahli pour l'hémoglobine et la cellule de Thomas pour les globules rouges.

Le sang a été pris à l'oreille, sans aucune excitation préalable(pour éviter les erreurs dues à une vasodilatation brusque suivie de vasoconstriction) par piqûre d'une veine à l'aide d'une aiguille de Franck.

Pendant la prise de sang, les animaux étaient maintenus dans un bâtis en bois à claire-voie, pour leur permettre de respirer normalement, tout en ayant la tête bien fixée.

Les réticulocytes furent colorés au bleu de crésyl, solution à 0,50/100. Nous mélangions une goutte de sang à une goutte de bleu de crésyl, puis nous étalions le mélange sur un porte-objet; la préparation sèche était vue à l'immersion. Le comptage se faisait à l'aide d'un diaphragme oculaire d'Ehrlich posé dans l'oculaire du microscope.

Mesure du volume de la masse sanguine

Parallèlement à l'étude de l'image sanguine chez le cobaye scorbutique, nous avons mesuré le volume de la masse sanguine pour éviter qu'une augmentation de la concentration puisse nous masquer une anémie ou au contraire qu'une augmentation de l'hydrémie simule une anémie.

Les méthodes les plus diverses ont été employées pour mesurer le volume de la masse sanguine. Certains auteurs, opérant sur des chiens, se servaient de la méthode au rouge Congo; celle-ci est d'une exactitude très approximative et difficile à appliquer au cobaye.

D'autres auteurs ont employé les méthodes de réfractométrie ou de viscosité du sérum, qui furent sévèrement critiquées.

D'autres encore ont déterminé le poids de la teneur en eau du sang. Cette dernière technique nous a paru la plus sûre, à condition de surmonter certaines dificultés essentiellement liées à la méthode. *Schneegans,* dans sa thèse (1935) en fait un exposé détaillé.

Le point le plus important de cette technique est d'obtenir une dessiccation du sang dans des conditions constantes bien déterminées.

Le mode de détermination le plus souvent employé de la teneur en eau d'une substance biologique, par dessication à l'étuve et pesées à poids constant, donne des résultats peu sûrs, étant donnée la perte en produits distillables autres que l'eau, qui dans certains cas atteint des valeurs considérables.

De plus, intervient la question complexe que nous ne pouvons discuter ici : la discrimination entre l'eau libre et l'eau liée aux substances protéiques et autres de façon plus ou moins étroite (*M. Nicloux*). Aussi avons-nous adjoint à ce pre-

mier caractère de la détermination du poids constant, un deuxième beaucoup plus précis en mettant en équilibre avec une pression de vapeur déterminée, soit 10 mm. Hg. à la température de 40° le résidu de la dessication.

On sait, en effet, que chaque substance, en particulier celles appartenant au milieu biologique, fixe une certaine quantité d'eau. Pour priver complètement cette substance d'eau, il faudrait recourir à des températures de dessication dépassant 100°. ce qui, forcément, entraînerait la destruction de produits organiques. Remarquons d'ailleurs que même dans les conditions de la dessication ordinairement employée, par exemple à 110°, nous n'avons jamais l'assurance que le départ de l'eau soit complet.

On sait, par exemple, que pour priver rapidement le verre de toute trace d'eau, on doit le soumettre à des températures allant jusqu'à 300°. Par conséquent, ce qu'on appelle dessécher une substance biologique équivaut en réalité à la mettre en équilibre avec une certaine pression de vapeur d'eau à une température donnée. Il est évident qu'on doit rechercher des pressions suffisamment basses et une température suffisamment élevée pour que la quantité d'eau restant fixée dans les conditions choisies, puisse être considérée comme minime.

Opérant ainsi, on peut avoir l'assurance que dans l'approximation des mesures moyennes on a toujours la même proportion d'eau, très faible, fixée à la même quantité de substance desséchée.

Nous nous sommes fondée sur la concordance des deux paramètres, à savoir la pesée à poids constant et l'équilibre avec la pression de vapeur déterminée.

Les seringues employées aux prises de sang ont été calibrées à l'eau distillée. Nous n'avons pas pu nous servir du mercure; celui-ci formait un amalgame à l'intérieur des seringues, faussant ainsi la capacité. Nous avons constaté par cette mesure, que le 1 cc. de la seringue ne correspondait pas à 1 cc. mais bien que son volume variait de 1 cc. 06 à 1 cc. 17 suivant les seringues.

Le sang était recueilli par ponction cardiaque à raison de 1 cc. La seringue, préalablement séchée pendant 24 heures dans une étuve à 50°, a été pesée munie d'un bouchon en métal, puis repesée avec une quantité connue d'oxalate de sodium, normalement maintenu dans un dessicateur à acide sulfurique. Le sang est immédiatement transvasé dans un pèse-filtre. On repèse la seringue sans l'avoir rincée et aussi le pèse-filtre.

Le poids du sang évacué dans le pèse-filtre, plus le poids du sang restant dans la seringue, représentent donc le poids total du sang correspondant à la capacité marquée par le trait 1 cc. de la seringue.

Il nous suffisait de multiplier cette capacité de la seringue par le rapport entre le poids du sang du pèse-filtre au poids total du sang (correspondant à la capacité de la seringue) pour obtenir le volume de sang mis à dessécher.

En divisant le poids du résidu sec par ce volume, nous déterminions le *poids* du résidu sec dans 1 cc. de sang.

Le pèse-filtre contenant le sang à dessécher était placé sur un plat sous la cloche à vide. Le plat est chauffé à 40° par un petit chauffe-plat électrique et la chaleur est répartie uniformément par une couche de papier d'argent revêtant le plat. Le réglage se fait à l'aide d'un rhéostat. La vapeur d'eau est absorbée au fur et à mesure de sa formation par du sulfate de cuivre, dont la modification de teinte nous renseigne immédiatement sur son état hygrométrique.

Le vide est obtenu par une pompe à piston. Le résidu est séché jusqu'à pression de vapeur et poids constants. Par soustraction, nous obtenons la teneur en eau par *gramme*.

Pour vérifier l'exactitude de notre technique, nous avons fait plusieurs mesures avec le même sang, et nous avons obtenu des valeurs s'écartant au maximum de la moyenne de plus ou moins 2 pour 100.

Variations sanguines (globules rouges et hémoglobine) au cours d'une avitaminose stricte

Les animaux, par lots de quatre, ont été soumis au régime scorbutigène après une certaine période d'observation pendant laquelle leur sang fut plusieurs fois examiné.

Voici nos mesures chez l'animal normal:

Cobayes	Dates	G. R. en millions	Hb. en p. 100
Cob. 985	7.XII	5,6	85
	15.XII	4,97	90
	8.I	5,70	90
	9.I	5,58	90
	2.III	5,56	82
	3.III	5 67	90
	6.IV	5,60	85
	8.IV	5,58	83
Cob. 414	3.XII	5,2	80
	15.XII	5,44	90
	8.I	5,26	90
	9.I	5,40	88
	2.III	5,30	88
	3.III	5,56	88
	6.IV	5,57	86
	8.IV	5,62	82
Cob. 1	10,XII	5,33	80
	14.XII	5,64	80
	8.I	5,40	82
	9.I	5,32	84
	2.III	5,59	88
	3.III	5,50	88
	6.IV	5,48	83
	8.IV	5,47	85

Cobayes	Dates	G. R. en millions	Hb. en p. 100
Cob. 2	11.XII	5,89	90
	20.XII	5,53	85
	8.I	5,48	75
	9.I	5,20	80
	2.III	5,40	80
	3.III	5,39	82
	6.IV	5,52	84
	8.IV	5,51	84
Cob. 325	28.I	5,28	75
	29.I	4,98	95
	30.I	5,60	90
	4.III	5,25	78
	5.III	5,30	75
	19.IV	5,47	79
	20.IV	5,56	82
Cob. 674	28.I	6,03	5
	29.I	5,29	90
	30.I	5,60	90
	4.III	5,46	80
	5.III	5,53	80
	19.IV	5,39	60
	20.IV	5,69	83
Cob. 3	28.I	5,42	80
	29.I	4,92	82
	30.I	5,20	90
	4.III	5,40	78
	5.III	5,34	73
	19.IV	5,52	81
	20.IV	5,43	80
Cob. 4	28.I	6,03	95
	29.I	5,89	95
	30.I	5,96	88
	4.III	5,50	78
	5.III	5,60	78
	19.IV	5,51	82
	20.IV	5,52	68

Cobayes	Dates	G. R. en millions	Hb. en p. 100
Cob. 5	9.II	6,08	88
	11.II	6,06	78
	12.II	5,56	85
	15.III	5,22	78
	17.III	5,41	78
	7.V	5,82	75
Cob. 6	9.II	5,58	80
	11 II	5,32	85
	12 II	5,56	85
	15.III	5,38	78
	17.II	5,36	80
	7.V	5,57	78
Cob. 7	9.II	5,81	78
	11.II	5,37	82
	12.II	5,47	80
	15.II	5,46	80
	17.II	5,45	82
	7.V	5,49	78
Cob. 8	9.II	5,84	85
	11.II	5,67	85
	12.II	5,45	87
	15.III	5,63	82
	17.III	5,35	75
	7.V	5,51	78
Cob. 255	13 V	5,61	79
	15 V	5,80	78
Cob. 163	13.V	5,83	80
	15.V	5,64	78
Cob. 133	13.V	5,49	78
	15.V	5,51	78
Cob. 977	13.V	5,45	75
	15.V	5,58	75

Les chiffres normaux de nos animaux variaient dans l'ensemble de 5.200.000 à 6.00.000 pour les globules rouges et 75 % à 95 % pour l'hémoglobine, le chiffre moyen sur 92 mesures étant de 5.500.000 G. R. et 21 p. 100 Hb.

Nous nous rapprochons en cela des valeurs indiquées par Mlle *Weill* qui trouva: G. R. 5.500.000 et Hb. 80 p. 100.

Les expériences furent échelonnées comme suit :

1° série de 2 jours d'avitaminose,

2° série de 4 jours d'avitaminose,

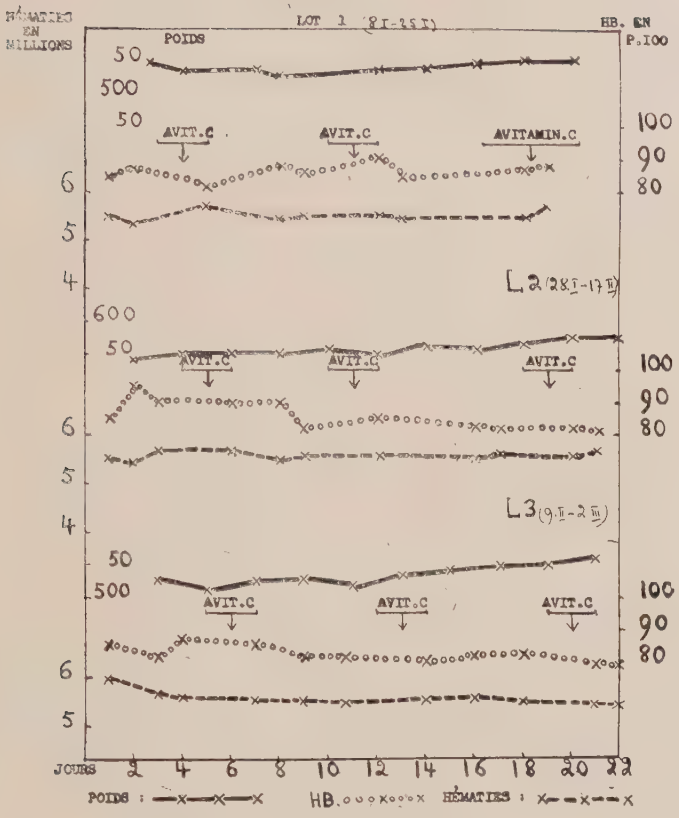
3° série de 15 jours d'avitaminose.

1° Trois lots de quatre cobayes chacun ont été mis au régime scorbutigène pendant deux jours. Le sang, examiné deux jours avant et la veille de l'expérience, fut réexaminé après 48 heures d'avitaminose. Puis on redonna de l'acide ascorbique pendant quelques jours (3 à 5 jours). Le sang, recontrôlé, on remit les cobayes au régime scorbutigène pendant deux jours.

Cette expérience de deux jours d'avitaminose, avec contrôle du sang avant et après, a été faite pour trois lots de quatre cobayes.

(Voir graphique n° 1.)

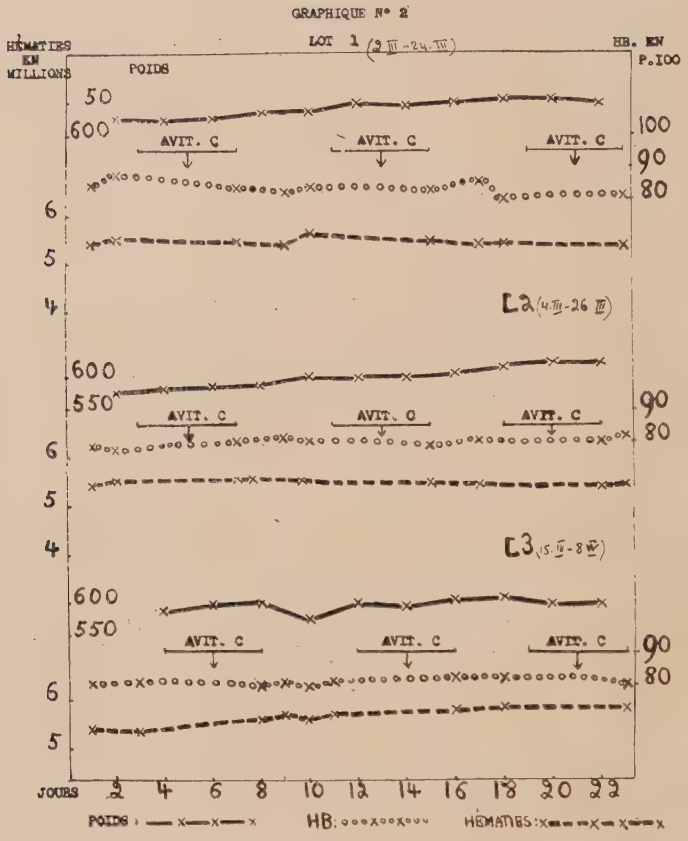
GRAPHIQUE N° 1



Nous voyons, d'après les courbes, qu'il n'y a aucun changement appréciable. Les variations représentées se rencontrent aussi en temps normal et ne dépassent pas les variations physiologiques.

2° La même expérience fut reproduite pour une période d'avitaminose de quatre jours avec le même résultat négatif.

(Voir graphique n° 2.)



3° Puis, nous avons mis quatre lots de quatre animaux au régime scorbutigène en comptant les globules rouges et en évaluant le taux de l'hémoglobine tous les deux jours à partir du sixième jour.

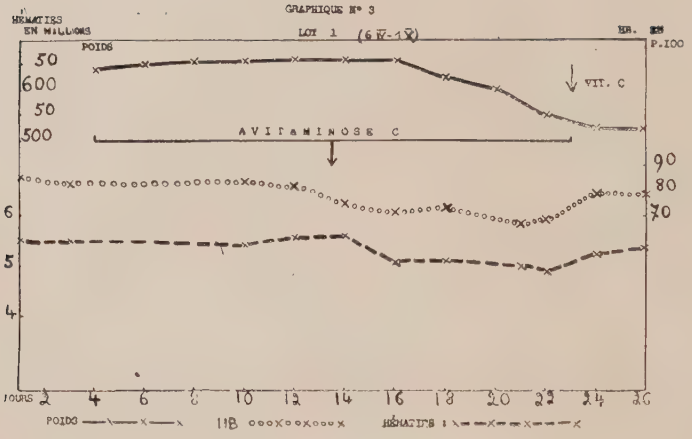
Dans ce cas, nous avons constaté un fait intéressant. Alors que les globules rouges et l'hémoglobine ne subissent aucune variation appréciable

jusqu'au dixième jour, on constate à partir de cette date un abaissement net des deux valeurs, abaissement qui se maintient jusqu'au quinzième jour. Ce jour marquait la fin de nos expériences, puisque c'était bien le début de l'avitaminose seul qui nous intéressait.

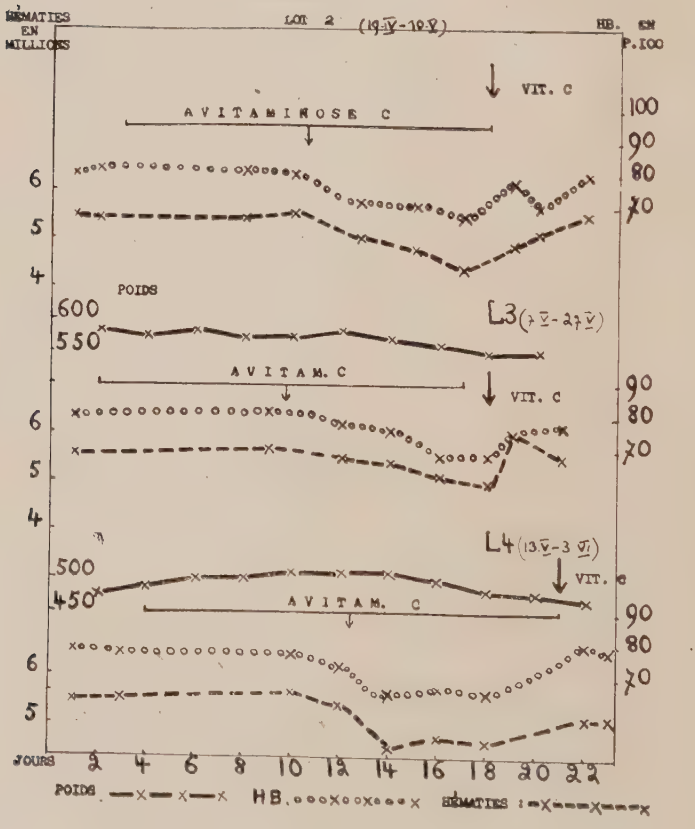
Il importe de faire remarquer que cette variation dans le tableau sanguin coïncide avec la disparition totale de l'acide ascorbique de tous les organes. D'après *Rohmer, Bezssonoff* et *Stoerr, Katz, Jacobsen, Giroud* et d'autres auteurs, l'organisme du cobaye est incapable de constituer des réserves en vitamine C. Ce principe n'est fixé que d'une façon peu stable par certains tissus; il en disparaît très rapidement au cours des premiers jours de l'avitaminose. Le sang ne contient plus de vitamine C après 7 jours et les organes après 9 jours de régime scorbutigène. C'est donc au moment où toute trace d'acide ascorbique disparaît de l'organisme que le sang en montre une légère répercussion sous forme d'abaissement du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine. Nous employons à dessein le terme d'abaissement, car on ne peut pas parler d'anémie.

(Voir graphique n^{os} 3 et 4.)

GRAPHIQUE N° 3



GRAPHIQUE N° 4



Le diagnostic de scorbut nous a été confirmé par un certain nombre d'autopsies d'animaux morts au cours de l'expérimentation.

Dans la série I, un cobaye mort le 14e jour, montre à l'autopsie des lésions de scorbut typiques: hémorragies aux articulations chondro-costales, hémorragies sous-périostées; musculaires, ramollissements osseux et surtout relâchement des molaires.

Deux animaux sont trouvés morts dans la série II le 14e jour de l'expérience. Les lésions trouvées à l'autopsie sont du même type que précédemment. Un troisième cobaye meurt le 17e jour malgré l'injection depuis la veille de fortes doses de vitamine C. Autopsie: scorbut typique. Le dernier animal de cette série meurt dix jours après un régime redevenu normal et présente de même des lésions scorbutiques à l'examen anatomique.

Dans les deux dernières séries, sur huit animaux nous n'en avons perdu qu'un de maladie intercurrente (pas de scorbut à l'autopsie). Un autre animal a succombé le 16e jour du régime scorbutigène une heure après la ponction cardiaque: lésions typiques à l'examen anatomique.

Ces données anatomiques confirmaient donc nettement la spécificité du régime appliqué, puisque des semaines durant, les mêmes animaux avaient vécu en parfait état avec ce régime simplement enrichi de vitamine C.

Action immédiate de la vitamine C sur l'état sanguin après un régime scorbutigène

Disposant d'animaux scorbutiques, nous avons voulu expérimenter l'action immédiate de doses massives d'acide ascorbique sur leur état sanguin légèrement altéré.

De nombreux auteurs ont réalisé déjà cette expérience, tant en clinique qu'en expérimentation. Mais ils se sont servis de jus de fruit et non de vitamine C pure synthétique. C'est ce fait qui nous a inspiré l'idée d'étudier l'action isolée de l'acide ascorbique.

Mlle *Weill* administra à deux de ses animaux, au 15e jour de l'expérience, 10 cc. puis 5 cc. de jus de citron et constata que l'hémoglobine avait passé de 70 % à 85 % après 48 heures dans ses deux cas. Les globules rouges accusèrent une montée plus lente. Ce n'est que le quatrième jour qu'une augmentation de 800.000 à 1.000.000 se fit remarquer.

Presnell a guéri deux de ses animaux scorbutique par du jus d'orange à raison de 4 cc. par jour.

Mettier et *Chew*, recherchant l'effet du régime antiscorbutique sur la formation du sang, donnèrent quotidiennement 3 cc. de jus d'orange.

Nous nous sommes servie, dans cette expérience, de la vitamine C synthétique en ampoules

injectables (1). Nous avons préféré donner l'acide ascorbique par voie parentérale pour éviter toute perte susceptible de diminuer l'effet maximum que nous voulions atteindre. La dose quotidienne administrée fut de 25 mgr. par 500 gr. pendant trois jours.

La réponse fut très rapide. Le lendemain déjà, le taux de l'hémoglobine était monté de 10 p. 100 dans presque tous les cas. Les globules rouges, dont la progression fut plus lente, accusaient cependant une augmentation croissante. Les injections furent répétées trois jours de suite et nous vîmes, le quatrième jour, les valeurs de globules rouges et d'hémoglobine atteindre un taux normal. (Voir les 4 courbes de 15 jours, graphiques n^{os} 3 et 4.)

L'effet de la vitamine C sur l'état sanguin fut donc immédiat et nos résultats confirment et précisent ceux des auteurs cités plus haut.

---

[1]) Hoffmann La Roche.

Etude du taux des réticulocytes avant et après l'injection de fortes doses d'acide ascorbique

Reprenant l'idée de *Mettier* et *Chew* et *Seyderhelm* et *Grebe,* nous avons étudié les réticulocytes chez l'animal normal, puis chez l'animal scorbutique avant et après l'injection de fortes doses de vitamine C.

D'après *Seyderhelm* et *Grebe,* l'effet est le même par ingestion ou par injection, la poussée étant simplement atteinte plus rapidement dans ce dernier cas.

Nous nous sommes servie de la méthode par injections sous-cutanées, précédemment employée.

Le taux des réticulocytes chez le cobaye normal est compris entre 0,5 et 5 p. 100 (*C. M. Laur*).

Voici quelques déterminations chez nos animaux normaux:

	(en p. 100)		
Cob. 985	2,0	4,5	3,5
Cob. 414	4,5	3,5	3,0
Cob. 1	1,0	0,9	
Cob. 2	0,8	1,2	
Cob. 625	0,5	2,0	1,5
Cob. 4	1,2	2,1	

Nous reproduisons ci-dessous le tableau de la réticulocytose après injections (25 mgr. par 500 gr.):

La moyenne est de 2 p. 100.

Chez les animaux scorbutiques, nous avons trouvé des valeurs identiques, dans l'ensemble un peu abaissées:

Cob. 985 ..... 2,5 2,0
Cob. 414 ..... 3,0 4,2
Cob. 1 ..... 0,9 2,0
Cob. 2 ..... 1,0 0,6
Cob. 625 ..... 0,8 1,0
Cob. 4 ..... 2,0 2,5

ce qui correspond à une moyenne de 1,8 p. 100.

Cobayes	Avant en p. 100	3 h. après	7 h. après	24 h. après
N° 985	2,5	3,0	8,0	5,6
» 414	3,0	2,8	9,5	8,0
» 1	1,0	1,3	5,0	3,9
» 2	0,8	1,0	6,8	5,0
» 625	0,5	0,9	7,9	4,6
» 4	1,2	1,0	9,0	3,0
» 8	2,5	2,3	1,2	6,2
» 255	2,0	2,6	11,5	4,8
» 977	3,2	3,0	8,9	5,0
Moyenne	1,8	1,9	8,7	5,1

Nous remarquons que 3 heures après l'injection, le taux des réticulocytes n'a pas varié. Mais 7 heures après, la poussée est nette ; 24 heures après, une partie des animaux présente à nouveau un taux normal (6). Trois cependant ont encore des chiffres relativement élevés. Si nous comparons nos résultats à ceux de *Seyderhelm* et *Grebe* chez l'homme, nous remarquons qu'ils y correspondent sensiblement:

5 p. 100 avant,
6 p. 100 1 heure après,
12 p. 100 3 heures après,
12,6 p. 100 5 heures après.

Signalons encore que la structure des réticulocytes émis pendant la réticulocytose provoquée fut en tous points comparable à celle des réticulocytes de l'animal normal: peu de formes jeunes, la plupart des cellules présentaient de fines granulations, très peu avaient un réseau. Donc, comme le signalent du reste *Seyderhelm* et *Grebe,* pas de déviation à gauche, ce qui confirmerait leur hypothèse qu'il s'agit non d'une véritable production augmentée de cellules immatures, mais simplement d'une *émission* augmentée de réticulocytes adultes.

Mesures du volume de l'hydrémie avant et pendant le régime scorbutigène

Le dosage volumétrique de l'eau du sang ayant donné des résultats très imprécis, comme nous l'avons déjà dit, il nous a paru intéressant de rechercher, parallèlement à l'étude de l'image sanguine des premiers jours, l'hydrémie de nos animaux scorbutiques, au début de l'expérience.

Nous avons fait en premier lieu une série de mesures chez l'animal normal.

Poids de l'eau pour 1 *cc. de sang*

0 gr. 773
0 gr. 778
0 gr. 782
0 gr. 785
0 gr. 786
0 gr. 788
0 gr. 793
0 gr. 808
0 gr. 766 (1)

Le chiffre moyen est de 0,786,

L'écart des déterminations est de plus ou moins 1,7 p. 100.

(1) Cette mesure a été faite sur un cobaye qui fut soumis six semaines auparavant à un régime scorbutigène. Ce chiffre n'est pas compris dans le calcul des moyennes.

Certains auteurs calculant le dosage volumétrique du sang normal chez le cobaye ont trouvé des valeurs sensiblement plus fortes:

0,918 (*Mouriquand* et *Leulier*),

0,814 (*Randouin* et *Michaux*).

Ces auteurs n'indiquent pas leur méthode de dessiccation.

Voici le tableau de nos mesures chez l'animal soumis au régime scorbutigène:

Cobayes	Régime normal	2 jours d'avit.	3 jours d'avit.	4 jours d'avit.	5 jours d'avit.	8 jours d'avit.
No 414	0,766	0,769	—	0,835	—	—
» 5	0,773	0,830	—	0,840	—	0,808
» 204	0,788	0,801	0,808	—	0,806	—
» 352	0,782	—	—	0,783	—	—
» 253	0,778	—	—	0,779	—	—

Chez les animaux 204, 352 et 253, nous ne constatons aucune variation appréciable de la teneur en eau dans les premiers jours de l'avitaminose.

Les cobayes 414 et 5 présentent au 2e et 4e jour des valeurs comprises entre 0,830 et 0,840, chiffres que nous n'avons jamais rencontrés dans nos déterminations chez l'animal normal. Il y a donc une dilution faible mais nette, à partir du 2e ou 4e jour.

Dans aucun cas, il n'y a hyperconcentration du sang, pouvant masquer une anémie.

Discussion

Si nous confrontons nos résultats avec les conclusions des auteurs qui nous précèdent, nous pouvons noter plusieurs contradictions, inévitables d'ailleurs, car ces conclusions elles-mêmes sont assez diverses.

Certains auteurs, *Weill, Mouriquand, Bertoye,* Mlle *Weill, Maldague, Mettier* et *Chew, Parsons* et *Smallwood,* ont conclu que la vitamine C exerçait une action directe sur l'hématopoïèse et s'appuient, les uns sur le fait de l'existence d'une anémie prémorbutique rapidement réparable par l'adjonction d'acide ascorbique, les autres sur les lésions de la moelle osseuse pendant le scorbut et la poussée réticulocytaire succédant à l'administration de jus de fruit.

Les conclusions d'autres auteurs sont bien différentes. *Poinot* ne pense pas que la carence en vitamine C soit le facteur unique de l'anémie, *Baar* nie un rapport direct entre vitamine C et anémie.

Sacrez, dans un travail récent qui apporte plusieurs données nouvelles (thèse 1937), essaie de donner une interprétation de ce besoin de vitamine C au cours des anémies. Il a constaté par un grand nombre d'observations, à l'aide de la détermination de l'indice de brome des urines et le dosage fréquent et répété de la vitamine C dans le liquide céphalo-rachidien, que la réparation des anémies alimentaires chez l'enfant nécessitait un besoin

anormal d'acide ascorbique. D'autre part, il ne pense pas que l'anémie au cours du scorbut soit différente des autres anémies.

S'appuyant sur certaines propriétés physico-chimiques de l'acide ascorbique, à savoir que dans le milieu biologique l'acide ascorbique est capable de former des systèmes oxydo-réducteurs à un niveau potentiel relativement très élevé (*Bezssonoff* et Mme *Woloszyn*), *Sacrez* incline à penser que l'acide ascorbique ne contribuerait pas à la formation des globules rouges, mais faciliterait les oxydo-réductions à l'intérieur des hématies.

Quelle est la contribution qu'apportent, dans ce domaine, nos résultats expérimentaux?

Résumons d'abord les faits principaux que nous avons pu établir:

1° L'avitaminose stricte de 2 à 9 jours n'exerce aucune influence sur l'hématopoïèse.

Cependant une telle avitaminose provoque une baisse brusque très considérable de la teneur en vitamine C des tissus du cobaye, fait qui se manifeste par différents autres symptômes: fragilité capillaire augmentée, variations de l'indice de brome des urines, temps de coagulation allongé, diminution de la teneur du sang en protéines.

2° Une période de 9 à 11 jours d'avitaminose C produit un abaissement faible, mais net, indiscutable de l'hématopoïèse.

Cet abaissement coïncide, d'une part, avec un épuisement presque total de la vitamine C des

tissus et, d'autre part, avec une absence de lésions profondes et d'hémorragies à cette date.

3° Une poussée réticulocytaire importante est obtenue par l'injection de fortes doses d'acide ascorbique chez des cobayes scorbutiques.

4° L'injection de vitamine C aux cobayes après 15 jours d'avitaminose C conduit à une reprise rapide, en 24 à 48 heures, de l'hématopoïèse.

On remarque que cette dernière donnée est difficile à concilier avec un rôle de la vitamine C, qui consisterait uniquement à favoriser et régulariser les processus d'oxydation-réduction dans le sang. Son influence doit être plus spéciale, plus décisive que ne pouvaient le soupçonner les auteurs qui nous précèdent, en particulier *Sacrez,* d'après les données dont ils disposaient. L'action manifeste de la vitamine C sur la réticulocytose, que nous venons de préciser en accord avec les données de *Seyderhelm* et *Grebe* chez l'homme, fournit une preuve dans le même sens.

D'autre part, les observations qui certifient l'absence de l'anémie dans les premiers jours et le ralentissement de l'hématopoïèse vers le 10e jour, attestent que la participation de la vitamine C à l'édification de l'hémoglobine et des hématies ne peut être directe et immédiate. La même conclusion est inspirée par l'étude de la structure histologique des cellules réticulées: en effet, nous constatons invariablement l'absence de déviation à gauche de la formule, c'est-à-dire une majorité de cel-

lules réticulées adultes. Autrement dit, la moelle osseuse intensifierait son émission sans procéder à la formation de nouvelles cellules.

Comment résoudre la contradiction apparente entre ces premières données et l'action hématopoïétique rapide de la vitamine C quand elle est introduite après 15 jours d'avitaminose?

La seule explication qui nous paraît le mieux s'adapter aux faits observés par nous et par d'autres auteurs, serait d'admettre que la vitamine C, n'intervenant pas elle-même directement dans l'édification de l'hémoglobine, prend part à la construction des matériaux nécessaires à assurer l'hématopoïèse.

On comprendrait, dans ce cas, que l'influence des premiers jours d'avitaminose ne pouvait déjà se manifester. Les matériaux existant encore, l'hémoglobine continue à se former. Il faut une privation suffisamment complète et prolongée de vitamine C pour déterminer l'épuisement de ces matériaux amenant le ralentissement net de l'hématopoïèse.

Ceci expliquerait également que l'introduction de la vitamine C après une longue période d'avitaminose, déterminant la formation des matériaux en question, coordonne la reprise rapide de l'hématopoïèse.

En ce qui concerne ces matériaux, nous indiquerons, uniquement pour préciser notre pensée, qu'il pourrait s'agir de l'édification d'un composé contenant le fer.

Nous rappelons à ce sujet l'hypothèse de *Maldague* et les nombreuses indications fournies par l'étude systématique de *Rohmer* et *Bindschedler* concernant le rôle combiné du fer et de la vitamine C dans les anémies infantiles. Les travaux récents de *C.* et *A. Guzman-Barron,* de *Meio* et *Klemperer* (1936) renforcent singulièrement cette thèse.

Ils montrent, en effet, que tandis que le fer ionisé est incapable de catalyser l'oxydation réversible de la vitamine C, il réagit très activement avec cette dernière quand il est présent au sein des hématochromogènes.

Nous rappellerons que le fer se lie avec la porphyrine, formant l'hémine, et que l'hémine associée avec une base azotée donne un hématochromogène.

Nous nous contenterons d'évoquer ici une possibilité de l'interprétation causale du phénomène, nous rendant bien compte de sa complexité.

Ainsi que l'ont déjà envisagé *Rohmer* et *Bindschedler,* d'autres facteurs tels que le cuivre peuvent, à côté du fer, prendre part aux réactions qui déterminent l'influence de la vitamine C sur l'hématopoïèse.

On sait que le cuivre est nécessaire pour assurer la fixation du fer dans l'hémoglobine. D'autre part, les nombreuses données de différents auteurs ont établi l'action catalysante bien spécifique du cuivre sur l'oxydation réversible de la vitamine C.

Les recherches poursuivies actuellement au laboratoire de notre clinique montrent que la capacité réactionnelle de ce métal envers l'acide ascorbique est encore plus extraordinaire qu'on ne le pensait jusqu'à présent.

Résumé

Nous avons, dans ce travail uniquement expérimental, essayé de mettre au point certaines questions, relatives à l'action directe de la vitamine C dans l'hématopoïèse.

1° Une avitaminose C stricte, dont l'effet fut contrôlé de 1 à 9 jours, ne produit aucune variation appréciable des éléments figurés du sang chez le cobaye.

2° Une reprise rapide de l'hématopoïèse, ralentie par 15 jours d'avitaminose, est déterminée par l'injection de fortes doses d'acide ascorbique.

3° Parallèlement à cette augmentation des hématies et du taux de l'Hb, se produit une poussée réticulocytaire importante.

4° L'hydrémie des cobayes scorbutiques n'accuse aucune variation, si ce n'est une légère dilution dans les quatre premiers jours de l'avitaminose.

Conclusions

1° Nos expériences permettent d'affirmer que l'action de la vitamine C est indispensable pour la formation sanguine.

2° Son action ne semble pas être immédiate.

3° L'hypothèse que la vitamine C prend part à l'élaboration des matériaux nécessaires pour assurer le phénomène de l'hématopoïèse nous apparaît comme s'accordant le mieux avec l'ensemble des faits expérimentaux mis en évidence autant par nous que par d'autres auteurs.

4° Le rôle de la vitamine C dans la formation du sang que nous venons d'établir, n'exclut pas la possibilité de son activité normale comme catalyseur des processus d'oxydation-réduction dans les hématies, selon l'opinion émise par *Sacrez* dans un travail de notre laboratoire, qui a précédé le nôtre.

Strasbourg, le 27 Juillet 1937.

Vu: Le Président de Thèse:

Rohmer.

Vu: Le Doyen:

Forster.

Vue et permis d'imprimer.

Strasbourg, le 3 juillet 1936.

Le Recteur de l'Academie,

Président du Conseil de l'Université

Dresch.

Bibliographie

ACUNA M. — Alcune considerazioni sul prescorbuto (Rivista di Nipiologia, n° 1, 15 mai, p. 1-3).

ADANT. — Etude de la fragilité vasculaire. Influence de l'injection intraveineuse d'acide ascorbique (C. R. Soc. Biol., 1936, 123-132).

ADANT. — Etude de la fragilité vasculaire. Sa mesure. Valeurs trouvées chez l'homme normal (C. R. Soc. Biol., 1936, 123-130).

ARMENTANO L., BENTRATH A., HAMOVI A., KORANYI A. — Die Wirkung der Ascorbinsäure auf den Stoffwechsel und auf das Blut (Zeitschrift f. die gesamte experim. Medizin, 1935, T. 96, p. 321-327).

ARON H. — Alimentäre Anämie im Skorbut (Klinische Wochenschrift, 7 oct. 1922, p. 2035-2039).

ARON, HIRSCH-KAUFMANN u. SCHAEDRIG. — Ueber Therapie beim Skorbut (Jahrbuch für Kinderheilk., 1929, n° 123).

BAAR. — Pathogenese u. Therapie alimentärer Kleinkinderanämien (Jahrb. f. Kinderheilk. 1927, Beihefte H. 16).

BARLOW. — Le scorbut infantile. Traité des maladies de l'enfance de Grancher et Comby. 1904, T. I, p. 903-919.

BERTOYE Paul. — Contribution à l'étude des anémies alimentaires, en particulier des anémies par carence (Thèse Médecine, Lyon, 1921).

BEZSSONOFF N. — L'effet antiscorbutique est-il dû à deux substances différentes (C. R. Ac. Sc., oct. et déc. 1926; Bull. Soc. Ch. biol., mai 1927).

BEZSSONOFF N. — Sur le véritable régime spécifique du scorbut expérimental (C. R. Ac. Sc., 1926, 183:921).

BEZSSONOFF N. — Sur les travaux consacrés à la preuve de l'existence de deux vitamines C (C. R. Soc. Biol., 1927, II, p. 8-9).

BEZSSONOFF N. — Sur un nouveau régime scorbutigène nettement spécifique (Bull. Soc. Chimie Biol., 1927, p. 955).

BEZSSONOFF N. — Les effets physiologiques immédiats de l'avitaminose C (Bull. Soc. Ch. Biol., 1928, 10, p. 1199).

BEZSSONOFF N. et WOLOSZYN M. — L'oxydation réversible de la vitamine C présente dans un milieu biologique ou dans une solution pure (C. R. Ac. Sc. 1936, 20 juillet).

BINDSCHEDLER J. J. — De la dystrophie préscorbutique du nourrisson (Thèse Médecine, Strasbourg, 1930).

BOEGER und SCHROEDER. — Vitamin C und Plasmaeiweisskörper (Klinische Wochenschrift, 1934, T. I, p. 842).

BOEGER und MARTIN M. — Vitamin C und Blut (Münchner Med. Wochenschrift, 1935, T. I, p. 899-901).

BRANDT H. — Blutuntersuchungen bei Barlowscher Krankheit

BRINCKMANN. — Ueber alimentäre Anämie (Zeitschrift für (Archiv. f. Kinderheilk., T. 67, p. 395, 1919). Kinderheilk., 1921, p. 158).

COTTI L. et LARIZZA P. — Influence de l'acide ascorbique sur la coagulation du sang (Klinische Wochenschrift, T. 15, n° 7, p. 227-231, 15 février 1936).

DIACONO. — Avitaminose et hémolyse (Bull. Assoc. des diplômés de Microbiologie, Nancy, 1936).

DIBLICEK et KUCERA. — L'image sanguine des cobayes scorbutiques et des convalescents (C. R. Soc. Biol. 1933, T. 113, p. 632).

DOKTOR K. — Ueber die praktische Bedeutung der Reticulocyten und ihre Darstellung mit der Schuhl Vitalfarbemethod (Klinische Wochenschrift, 1935, p. 1271, n° 35).

DREYFUSS. — Vitamin C und Hämophilie (Schweizer Med. Wochenschrift, 1935, 65:10).

EULER H. (von) und MALMBERG M. — Blutzellenbestand und Ascorbinsäuregehalt bei Meerschweinchen (Zeitschrift f. psychologische Chemie, T. 242, p. 121, 1933).

FAULKNER J. M. — The effect of administration of vit. C on the reticulocytes in certain infectius diseases (New England J. Med., 213:19 (July 4) 1935).

FLIEDERBAUM J. und TISLOWITZ R. — Untersuchungen über den Einfluss der Vitamine auf die Wasseraffinität des Blutes (Zeitschrift f. die gesamte exper. Medizin, T. 97, 1935-36, p. 121-126).

FRAENKEL E. — Ueber Möller-Barlowsche Krankheit (Infantiler Skorbut) (Münchner Med. Wochenschrift, n° 45-46, 1906).

GABBE. — Vit.-C-Studien an Harn u. Blut (Klinische Wochenschrift, février 1936, p. 292-296).

GIROUD A., RAISIMAMANGA R., RABINOWICZ N., SANTOS-RUIZ A. et CESA. — Capacité de synthèse de l'acide ascorbique chez le foetus humain (C. R. Soc. Biol., 1936, 123:1038).

GLASER. — Das histologische Blutbild in schweren Fällen von infantilem Skorbut (Berliner Klin. Wochenschrift).

GRAČIANSKY. — Notions récentes sur la vitamine C (Paris-Médical, 1936, 11 avril, n° 15).

GUZMAN-BARRON, DEMEIO and KLEMPERER F. — Copper and Hemochromogens as catasysts for the oxydation of Ascorbic acid (Journ. Biol. Chemistry, 1936, 112, 625).

GUZMAN-BARRON, BARRON and KLEMPERER. — (Journ. of Biol. Chem., 1936, 116, p. 563).

HEATH-DALAND. — The life of reticulocytes (Archives int. Med., 1931, p. 533).

HESS A. — Infantile Scurvy (Am. Journal of Dis. of Children, 1917, T. XIV, p. 337-353).

HESS A. — Recent advances in knowledge of scurvy and the antiscorbutic vitamin (Journal of Amer. Med. Association, 1932, T. 98), p. 1429).

HEUBERGER W. — Klinische Studien über das Verhalten der Reticulocyten bei Blutkrankheiten im Kindesalter (Jahrbuch f. Kinderheilk., T. 146, 1936).

HOFFMANN. — Nouvelle méthode de coloration et numération des réticulocytes (Caseopis Lekarn Cesk, 1934, p. 725).

HOJER. — Studies in Scurvy (Acta pediatrica, III, Suppl. p. 1-278, (1924).

HOLST A. et FROELICH. — (Zeitschrift f. Hygien u. Infektionskrankheiten, 1912, T. 72, p. 1).

HRYNIEWICZ et LAWRYNOWICZ. — Le sang des cobayes au cours du scorbut expérimental (Journal de physiol. et path. gén., 1927, p. 674).

JACOBSEN. — (Skandin. Arch. f. Physiol., 1935, p. 259).

JACOBSEN. — L'intestin, lieu de dépôt de l'acide ascorbique (C. R. Soc. Biol., 1935; p. 928, T. 118).

JONAS. — Der Einfluss akzessorischer Nährstoffe auf das Blut (Monatschr. f. Kinderh., 1923, T. 26, p. 545).

KASAHARA et MAEDA K. — Klinische Studien über die supravitalgranulierten Erythrocyten bei Kinderkrankheiten (Zeitschr. f. Kinderheilk., 1932, T. 52, p. 338, 1933, T. 55, p. 914).

KATZ. — Le dépistage du scorbut latent (Thèse, Strasbourg, 1933).

KLEINSCHMIDT. — Rumpel-Leede non influencé par vitamine C (Deutsche med. Wochenschrift, 1919, n° 23).

LAUR C. M. — Les réticulocytes et les réticulocytoses (Thèse, Paris, 1932).

LEICHTENTRITT. — Klinische u. experimentelle Barlowstudien Zeitschrift f. die gesamte exper. Medizin, 1922, p. 658).

LESNE et LANGLE. — Les anémies du nourrisson (Le Nourrisson, 1927, p. 65).

LESNE, VAGLIANOS et CHRISTOU. — Le sang au cours du scorbut expérimental chez le cobaye (Le Nourrisson, XI, 1922, p. 304).

LEVY et FOX. — Antiscorbutic value of Lucerne (Biochem. Journ., vol. 29, p. 884).

MALDAGUE. — La Pathogénie de l'anémie du nourrisson (Revue française de Pédiatrie, 1929).

MATHIEU R. — La vitamine C étudiée au point de vue de sa composition chimique et de son rôle dans les échanges nutritifs (Le Nourrisson, 1934, p. 350).

MERKLEN et TIXIER. — Sur un cas de maladie de Barlow. Les modifications sanguines au cours du scorbut infantile (Gazette des Hôpitaux, janv. 1908. Soc. de Pédiatrie de Paris, déc. 1907).

METTIER S. and CHEW W. — Anaemie of scurvy. Effect of Vit. C diet on blood formation in experimental scurvy of guinea-pigs (Journal Exper. Medicin, 1932, T. 55, p. 971-979).

METTIER, MINOT and TOWSEND. — Scurvy in adults, especially the effect of food rich in vit. C on blood formation (Journ. Am. Med. Association, 1930, t. 95, p. 1089).

MEYER and Mac. CORMICK. — Cités par METTIER and CHEW.

MICHAELIS Lili. — Beitrag zur Kenntnis der Reticulocyten und ihre klinische Bedeutungen im Kindesalter (Zeitschrift f. Kinderheilk., 1933, T. 55, p. 567).

MOURIQUAND et MICHEL. — Le scorbut jugé par l'expérimentation (Paris Médical, 1921, p. 366-373, 7 mars).

MOURIQUAND et LEULIER. — Recherches expérimentales sur la biochimie du scorbut (Journal de physiol. et path. gén., XXV, 1927, p. 308-318).

MOURIQUAND G. — Sur les états de précarence (Presse Médicale, 1930, p. 145).

MOURIQUAND, WEILL et SIMON. — Acide ascorbique, scorbut expérimental et réaction de Bezssonoff (C. R. Soc. Biol., T. 116, 1934, p. 513).

NASSAU und SCHERZER. — Skorbut u. Infektion beim Meerschweinchen (Klinische Wochenschrift, 1924, p. 314).

NASSAU und SINGER. — Zur Kenntnis des Vorstadiums der Barlowschen Krankheit (Jahrbuch f. Kinderheilk., 98, 1922, p. 44-62).

NICLOUX Maurice. — L'eau dans les tissus (Séance de l'Acad. de Médecine, 16 avril 1934).

OHATA. — Studies in experimental scurvy. Changes in the blood of guineapigs fed on a vit. C free diet (Journ. Bioch. (Japan), vol. 16, p. 207-215, 1932).

PARSONS and SMALLWOOD. — The anaemia of infantile scurvy (Archives of diseases in Childhood, 1935, p. 327).

POINOT André. — Anémie scorbutique de la première enfance (Thèse Médecine, Paris, 1927).

PRESNELL A. K. — The relation of vitaminosis C to blood clotting (Nutrition 8, 69, July 1934)4.

RANDOUIN et LECOCQ. — Sur un nouveau régime artificiel bien défini (C. R. Soc. Biol., 1921, T. 101, p. 877-79).

RANDOUIN et MICHAUX. — Variations comparatives de la teneur du sang en eau et de la résistance globulaire chez le cobaye normal et chez le cobaye soumis à un régime privé de vitamine C (C. R. Ac. Sciences, 1929, p. 729).

RANDOUIN et MICHAUX. — Avitaminose C, calcium et fibrinogène (C. R. Soc. Biol., 1929, p. 11).

ROBSCHEIT, ROBBINS et WIPPLE. — Blood regeneration in severe anemie, influence of spinach, cabbage, onions and orange juice (Amer. Journal Physiol., 92: 400-407, mars 1930).

ROHMER et BINDSCHEDLER. — L'influence de la vitamine C sur l'action curative du fer dans l'anémie alimentaire du nourrisson (Presse Médicale, 1931, p. 1618).

ROHMER, BEZSSONOFF et STOERR. — Sur l'incapacité pour l'animal de constituer des réserves de vitamine C (C. R. Soc. Biol., 1931, février).

ROHMER and BEZSSONOFF. — Investigations into the pathogenesis of scorbutic dystrophy (Arch. of diseases in Childhood, 1935, p. 319).

ROHMER, BEZSSONOFF, STOERR et PERIER. — La teneur en vitamine C du sang et des urines après injections massives (C. R. Soc. Biol., mars 1935).

ROHMER et BINDSCHEDLER. — L'Anémie préscorbutique du nourrisson (Acta pediatrica, 1932, T. XIII, p. 399).

ROSENKRANZ B. — Les modifications de l'équilibre protéique du sérum sanguin dans le scorbut du nourrisson (7e Congrès des pédiatres de langue française, Strasbourg, 1931).

SACREZ R. — Contribution à l'étude du rôle de la vitamine C dans la thérapeutique des anémies de l'enfant (Thèse Médecine, Strasbourg, 1937).

SALLE und ROSENBERG. — Ueber Skorbut (Ergebnisse für innere Medizin und Kinderheilkunde, 1921, T. 19, p. 70).

SAYED SHERIF und BAUM H. — Avitaminotische Krankheitsbilder und Thrombozyten mit Berücksichtigung des roten Blutbildes (Archiv f. Kinderheilk., 1927, p. 269).

SCHNEEGANS E. — Contribution à l'étude de la déshydratation dans les troubles digestifs du nourrisson (Thèse Médecine, Strasbourg, 1935).

SCHULTZER Paul. — Studies on capillary résistance (Acta medica scandinavica, 1935).

SEYDERHELM und GREBE. — Vitamin u. Blut (Verlag Barth, Leipzig 1935).

STOERR E. — Le lait en tant que source de vitamine C (Revue française de Pédiatrie, T. XII, 1936, n° 3).

TISLOWITZ R. — Acide ascorbique et fonction de la corticosurrénale (Klinische Wochenschrift, 1935, T. 46, p. 1641-46; 1936, p. 735-738).

TISLOWITZ R. — Vitamine C et métabolisme de l'eau. Influence de l'acide ascorbique sur la diurèse (C. R. Soc. Biol., 1936, 121:914).

TOEROEK G. und NEUFELD L. — Ascorbinsäure u. Blutkatalase (Klinische Wochenschrift 1934, T. 13, p. 1816-1205; 1935, T. 14, p. 919).

TOEROEK G. und NEUFELD L. — Hormonale Beziehungen (Klinische Wochenschrift, 1935, T. 14, p. 673; 1935, T. 14, p. 919-922).

VARBONARA G. — Ricerche ematologiche nel morbo di Barlow e nello scorbuto esperimentale (Clin. ped., 1928, p. 98).

VAUGHAN J. — The treatment of anaemias (The Lancet, 1933, II, p. 63-66).

VOGT. — Säuglingsskorbut (Jahrbuch f. Kinderheilkunde, 91, 1920, p. 278-299).

WEILL et DUFOURT. — Etiologie et pathogénie des anémies du premier âge (Archives méd. enfants, 1921, p. 265).

WEILL et MOURIQUAND. — L'alimentation et les maladies par carence (Paris, Baillière, 1919; Congrès français de Médecine, 1922).

WEILL Louise. — Contribution à l'étude des anémies d'origine alimentaire de l'enfant (Etude clinique et expérimentale) (Thèse Médecine, Lyon, 1930).

Table des Matières.

I. Introduction 11
Historique.
But des recherches.

II. Méthodes employées 27

III. Variations sanguines au cours d'une avitaminose stricte 35

IV. Action immédiate de la vitamine C sur l'état sanguin après un régime scorbutigène 44

V. Etude du taux des réticulocytes avant et après l'injection de vitamine C 46

VI. Mesure du volume de l'hydrémie avant et pendant le régime scorbutigène .. 49

VII. Discussion 51

VIII. Résumé 57

IX. Conclusions 59